# 明　細　書

## 発明の名称 ： 水性組成物

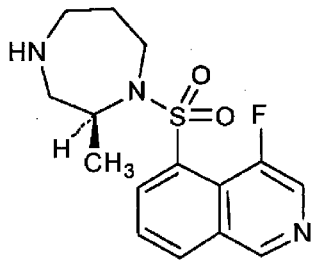
## 技術分野

[0001] 本発明は、水性組成物等に関する。

## 背景技術

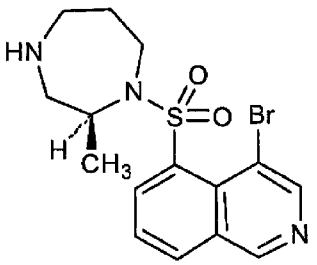
[0002] 以下の構造式：

[0003] [化1]




[0004] で表されるリパスジル（化学名：４－フルオロ－５－｛［（２Ｓ）－２－メチル－１，４－ジアゼパン－１－イル］スルホニル｝イソキノリン）や、以下の構造式：

[0005] [化2]




[0006] で表される４－ブロモ－５－｛［（２Ｓ）－２－メチル－１，４－ジアゼパン－１－イル］スルホニル｝イソキノリンなどのハロゲン化イソキノリン誘導体は、Ｒｈｏキナーゼ阻害作用等の薬理作用（例えば、特許文献１、２）を有し、眼疾患の予防や治療に有用であることが知られている。具体的には例えば、高眼圧症や緑内障等の予防又は治療（例えば、特許文献３）、あるいは加齢黄斑変性等の眼底疾患の予防又は治療（例えば、特許文献４）に有

用であることが報告されている。

[0007] そのため、これらのハロゲン化イソキノリン誘導体を、例えば眼科用剤等として安定的に製剤化する技術を確立することは、極めて有用である。

[0008] ところで、特許文献５には、リパスジル（（Ｓ）－（－）－１－（４－フルオロ－５－イソキノリンスルフォニル）－２－メチル－１，４－ホモピペラジン）又はその塩と、β遮断薬であるニプラジロールの組み合わせが記載されている。しかしながら、特許文献５には、リパスジルを１％含有する溶液とニプラジロールを０．２５％含有する点眼液とをウサギの同一眼に順次点眼したことが開示されているのみであり、これら両成分を共に含有する水性組成物やそれを容器に収容すること、さらにはその経時的な保存安定性等については一切開示されていない。

## 先行技術文献

## 特許文献

[0009] 特許文献1：特許第４２１２１４９号公報

特許文献2：国際公開第２００６／１１５２４４号パンフレット

特許文献3：国際公開第２００６／０６８２０８号パンフレット

特許文献4：特許第５５５７４０８号公報

特許文献5：特開２００６－３４８０２８号公報

## 発明の概要

## 発明が解決しようとする課題

[0010] 眼科用剤は通常、水を含有する組成物（水性組成物）である。本発明者らが、ハロゲン化イソキノリン誘導体であるリパスジルを眼科用剤等として製剤化するに当たり、リパスジルを含有する水性組成物を調製し、その保存安定性を確認したところ、高温での保存により、経時的に水性組成物が変色するという問題が生じることが判明した。

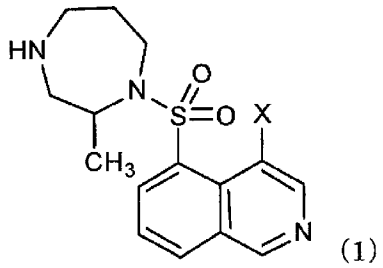
従って、本発明は、ハロゲン化イソキノリン誘導体含有水性組成物の、高温保存時の変色を抑制する技術を提供することを課題とする。

## 課題を解決するための手段

[0011] そこで本発明者らは、前記課題を解決するため鋭意検討したところ、リパスジル等のハロゲン化イソキノリン誘導体を含有する水性組成物に、さらにカルテオロールやニプラジロール等のβ遮断薬を含有せしめることにより、高温保存時の変色を抑制できることを見出し、本発明を完成した。

[0012] すなわち、本発明は、次の一般式（１）

[0013] [化3]




(1)

[0014] ［式中、Ｘはハロゲン原子を示す。］

で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、及びβ遮断薬を含有する、水性組成物を提供するものである。

また、本発明は、前記一般式（１）で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有する水性組成物に、β遮断薬を含有せしめる工程を含む、水性組成物の変色の抑制方法を提供するものである。

## 発明の効果

[0015] 本発明によれば、リパスジル等のハロゲン化イソキノリン誘導体を含有する水性組成物の高温保存時の変色を抑制できる。

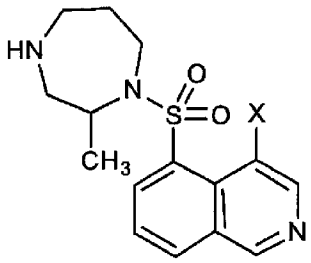
## 発明を実施するための形態

[0016] 本明細書は、これらに何ら限定されるものではないが、例えば以下の態様の発明を開示する。

［１］ 次の一般式（１）

[0017]

[化4]



(1)

[0018] ［式中、Ｘはハロゲン原子を示す。］

で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、及びβ遮断薬を含有する、水性組成物。

［２］　前記一般式（１）で表される化合物が、リパスジルである、［１］記載の水性組成物。

［３］　β遮断薬が、カルテオロール、チモロール、ニプラジロール、ベタキソロール、レボブノロール、ベフノロール、メチプラノロール及びそれらの塩並びにそれらの溶媒和物よりなる群から選ばれる１種以上である、［１］又は［２］記載の水性組成物。

［４］　β遮断薬が、カルテオロール、チモロール、ニプラジロール及びそれらの塩並びにそれらの溶媒和物よりなる群から選ばれる１種以上である、［１］又は［２］記載の水性組成物。

［５］　眼科用剤である、［１］～［４］のいずれか記載の水性組成物。

［６］　点眼剤である、［５］記載の水性組成物。

［７］　高眼圧症、緑内障及び眼底疾患よりなる群から選ばれる疾患の予防及び／又は治療剤である、［１］～［６］のいずれか記載の水性組成物。

[0019] ［８］　さらに、α１受容体遮断薬、α２受容体作動薬、炭酸脱水酵素阻害剤、プロスタグランジン類、交感神経作動薬、副交感神経作動薬、カルシウム拮抗剤及びコリンエステラーゼ阻害剤よりなる群から選ばれる１種以上を含有する、［１］～［７］のいずれか記載の水性組成物。

［９］　さらに、ラタノプロスト、ドルゾラミド、ブリンゾラミド及びそ

れらの塩並びにそれらの溶媒和物よりなる群から選ばれる１種以上を含有する、［１］～［７］のいずれか記載の水性組成物。

[0020] ［１０］ ［１］～［９］のいずれか記載の水性組成物が、ポリオレフィン系樹脂製容器に収容されてなる、医薬製剤。

［１１］ 前記ポリオレフィン系樹脂が、ポリエチレン又はポリプロピレンである、［１０］記載の医薬製剤。

［１２］ 前記ポリオレフィン系樹脂製容器が、点眼剤用容器である、［１０］又は［１１］記載の医薬製剤。

[0021] ［１３］ 前記一般式（１）で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有する水性組成物に、β遮断薬を含有せしめる工程を含む、水性組成物の変色の抑制方法。

［１４］ 前記一般式（１）で表される化合物が、リパスジルである、［１３］記載の方法。

［１５］ β遮断薬が、カルテオロール、チモロール、ニプラジロール、ベタキソロール、レボブノロール、ベフノロール、メチプラノロール及びそれらの塩並びにそれらの溶媒和物よりなる群から選ばれる１種以上である、［１３］又は［１４］記載の方法。

［１６］ β遮断薬が、カルテオロール、チモロール、ニプラジロール及びそれらの塩並びにそれらの溶媒和物よりなる群から選ばれる１種以上である、［１３］又は［１４］記載の方法。

［１７］ 前記水性組成物が、眼科用剤である、［１３］～［１６］のいずれか記載の方法。

［１８］ 前記眼科用剤が、点眼剤である、［１７］記載の方法。

［１９］ 前記水性組成物が、高眼圧症、緑内障及び眼底疾患よりなる群から選ばれる疾患の予防及び／又は治療剤である、［１３］～［１８］のいずれか記載の方法。

[0022] ［２０］ 前記水性組成物が、さらにα１受容体遮断薬、α２受容体作動薬、炭酸脱水酵素阻害剤、プロスタグランジン類、交感神経作動薬、副交感

神経作動薬、カルシウム拮抗剤及びコリンエステラーゼ阻害剤よりなる群から選ばれる１種以上を含有する、［１３］～［１９］のいずれか記載の方法。

［２１］　前記水性組成物が、さらにラタノプロスト、ドルゾラミド、ブリンゾラミド及びそれらの塩並びにそれらの溶媒和物よりなる群から選ばれる１種以上を含有する、［１３］～［１９］のいずれか記載の方法。

[0023] ［２２］　さらに、水性組成物をポリオレフィン系樹脂製容器に収容する工程を含む、［１３］～［２１］のいずれか記載の方法。

［２３］　前記ポリオレフィン系樹脂が、ポリエチレン又はポリプロピレンである、［２２］記載の方法。

［２４］　前記ポリオレフィン系樹脂製容器が、点眼剤用容器である、［２２］又は［２３］記載の方法。

[0024] ［２５］　前記一般式（１）で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有する水性組成物に、β遮断薬を含有せしめる工程を含む、水性組成物の結晶析出の抑制方法。

［２６］　前記一般式（１）で表される化合物が、リパスジルである、［２５］記載の方法。

［２７］　β遮断薬が、カルテオロール、チモロール、ニプラジロール、ベタキソロール、レボブノロール、ベフノロール、メチプラノロール及びそれらの塩並びにそれらの溶媒和物よりなる群から選ばれる１種以上である、［２５］又は［２６］記載の方法。

［２８］　β遮断薬が、カルテオロール、チモロール、ニプラジロール及びそれらの塩並びにそれらの溶媒和物よりなる群から選ばれる１種以上である、［２５］又は［２６］記載の方法。

［２９］　前記水性組成物が、眼科用剤である、［２５］～［２８］のいずれか記載の方法。

［３０］　前記眼科用剤が、点眼剤である、［２９］記載の方法。

［３１］　前記水性組成物が、高眼圧症、緑内障及び眼底疾患よりなる群

から選ばれる疾患の予防及び／又は治療剤である、［２５］～［３０］のいずれか記載の方法。

[0025] ［３２］ 前記水性組成物が、さらにα１受容体遮断薬、α２受容体作動薬、炭酸脱水酵素阻害剤、プロスタグランジン類、交感神経作動薬、副交感神経作動薬、カルシウム拮抗剤及びコリンエステラーゼ阻害剤よりなる群から選ばれる１種以上を含有する、［２５］～［３１］のいずれか記載の方法。

［３３］ 前記水性組成物が、さらにラタノプロスト、ドルゾラミド、ブリンゾラミド及びそれらの塩並びにそれらの溶媒和物よりなる群から選ばれる１種以上を含有する、［２５］～［３１］のいずれか記載の方法。

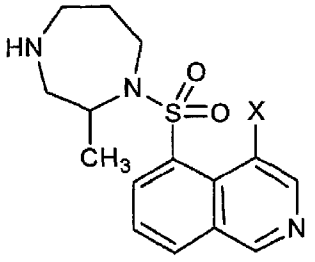
[0026] また、本明細書は、上記の発明とは別に独立して、専らハロゲン化イソキノリン誘導体含有水性組成物の低温保存時の結晶析出を抑制する観点から、例えば以下の［１Ａ］～［１１Ａ］の態様の発明を開示する。

すなわち、本発明者らがハロゲン化イソキノリン誘導体であるリパスジルを眼科用剤等として製剤化するに当たり、リパスジルを含有する水性組成物を調製し、その保存安定性を確認したところ、低温での保存により結晶が析出するという問題が生じることが判明した。そこで、本発明者らが斯かる課題を解決するため鋭意検討したところ、リパスジル等のハロゲン化イソキノリン誘導体を含有する水性組成物に、さらにチモロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有せしめることにより、低温保存時の結晶析出が抑制されること、さらにアミノ化合物を含有せしめることにより長期間低温保存した際の結晶析出が抑制されることを見出したものである。

[0027] ［１Ａ］ 次の一般式（１）

[0028]

[化5]



(1)

[0029] ［式中、Ｘはハロゲン原子を示す。］

で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、及びチモロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有する水性組成物。

［２Ａ］　前記一般式（１）で表される化合物が、リパスジルである、［１Ａ］記載の水性組成物。

［３Ａ］　前記一般式（１）で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物が、リパスジル塩酸塩水和物（リパスジル１塩酸塩２水和物）である［１Ａ］又は［２Ａ］記載の水性組成物。

［４Ａ］　前記チモロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物が、チモロール又はチモロールマレイン酸塩である、［１Ａ］～［３Ａ］のいずれか記載の水性組成物。

［５Ａ］　さらにアミノ化合物を含有するものである、［１Ａ］～［４Ａ］のいずれか記載の水性組成物。

［６Ａ］　前記アミノ化合物が、アスパラギン酸、アスパラギン酸ナトリウム、アミノ安息香酸エチル、アラニン、アルギニン、アルギニン塩酸塩、イプシロン－アミノカプロン酸、エチレンジアミン、グリシン、グルコサミン塩酸塩、グルタミン、グルタミン酸、グルタミン酸塩酸塩、グルタミン酸カリウム、グルタミン酸ナトリウム、シスチン、システイン、システイン塩酸塩、タウリン、トロメタモール、尿素、ヒスチジン、ヒスチジン塩酸塩、フェニルアラニン、フェンプロバメート、メチオニン、モノエタノールアミン、リジン、リジン塩酸塩、及びロイシンからなる群より選ばれる１種以上

である［５Ａ］記載の水性組成物。

［７Ａ］　前記一般式（１）で表される化合物を、該化合物のフリー体に換算して０．０１～１０ｗ／ｖ％含有するものである、［１Ａ］～［６Ａ］のいずれか記載の水性組成物。

［８Ａ］　前記チモロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を、チモロールのフリー体に換算して０．０１～５ｗ／ｖ％含有するものである、［１Ａ］～［７Ａ］のいずれか記載の水性組成物。

［９Ａ］　さらに、α１受容体遮断薬、α２受容体作動薬、β遮断薬、炭酸脱水酵素阻害剤、プロスタグランジン類、交感神経作動薬、副交感神経作動薬、カルシウム拮抗剤及びコリンエステラーゼ阻害剤よりなる群から選ばれる１種以上を含有する、［１Ａ］～［８Ａ］のいずれか記載の水性組成物。

［１０Ａ］　さらに、タフルプロスト、トラボプロスト、ビマトプロスト、ラタノプロスト、ニプラジロール、ブナゾシン、ブリモニジン、ドルゾラミド、ブリンゾラミド、イソプロピルウノプロストン及びそれらの塩並びにそれらの溶媒和物よりなる群から選ばれる１種以上を含有する、［１Ａ］～［９Ａ］のいずれか記載の水性組成物。

［１１Ａ］　チモロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有する、前記一般式（１）で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含む水性組成物における結晶析出の抑制剤。

[0030] ［１Ａ］～［１１Ａ］の態様の発明は、ハロゲン化イソキノリン誘導体を含有する水性組成物を低温保存した場合の結晶析出を抑制できる、との効果を有する。

[0031] さらに、本明細書は、上記の発明とは別に独立して、専らハロゲン化イソキノリン誘導体及びチモロールを含有する水性組成物中の、チモロールの分解を抑制する観点から、例えば以下の［１Ｂ］～［３１Ｂ］の態様の発明を開示する。

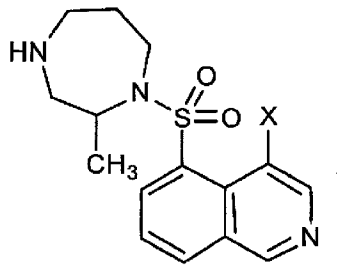
すなわち、本発明者らは、チモロールとハロゲン化イソキノリン誘導体と

の配合剤の開発を企図し、製剤化技術の確立を目指して鋭意検討したところ、両成分を含有する水性組成物を高温条件下で長期間保存すると、チモロールが分解され、分解物が生成することが判明した。そこで、本発明者らが斯かる課題を解決するため鋭意検討したところ、チモロールの安定性がｐＨ値に影響を受け、チモロールを単独で含有する水性組成物で通常設定されるようなｐＨ値（７．０）やそれより高いｐＨ値ではチモロールの分解物が生成する一方、水性組成物のｐＨ値を低くし６．５以下とすればチモロールの分解が抑制されることを見出したものである。

[0032] ［１Ｂ］ 次の成分（Ａ）及び（Ｂ）：

（Ａ）一般式（１）

[0033] [化6]




(1)

[0034] ［式中、Ｘはハロゲン原子を示す。］

で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物；

（Ｂ）チモロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物；

を含有し、ｐＨ値が６．５以下（例えば、４．０～６．５）である、水性組成物。

［２Ｂ］ 前記一般式（１）で表される化合物が、リパスジルである、［１Ｂ］記載の水性組成物。

［３Ｂ］ 前記ｐＨ値が、６．０以下（例えば、４．０～６．０）である、［１Ｂ］記載の水性組成物。

［４Ｂ］ 前記ｐＨ値が、５．５以下（例えば、４．０～５．５）である、［１Ｂ］記載の水性組成物。

［５Ｂ］　前記ｐＨ値が、５．０以下（例えば、４．０～５．０）である、［１Ｂ］記載の水性組成物。

［６Ｂ］　前記ｐＨ値が、４．５以下（例えば、４．０～４．５）である、［１Ｂ］記載の水性組成物。

［７Ｂ］　眼科用剤である、［１Ｂ］～［６Ｂ］のいずれか記載の水性組成物。

［８Ｂ］　点眼剤である、［７Ｂ］記載の水性組成物。

［９Ｂ］　高眼圧症、及び緑内障よりなる群から選ばれる疾患の予防及び／又は治療剤である、［１Ｂ］～［８Ｂ］のいずれか記載の水性組成物。

[0035]　［１０Ｂ］　さらに、α１受容体遮断薬、α２受容体作動薬、β遮断薬、炭酸脱水酵素阻害剤、プロスタグランジン類、交感神経作動薬、副交感神経作動薬、カルシウム拮抗剤及びコリンエステラーゼ阻害剤よりなる群から選ばれる１種以上を含有する、［１Ｂ］～［９Ｂ］のいずれか記載の水性組成物。

［１１Ｂ］　さらに、ラタノプロスト、ニプラジロール、ドルゾラミド、ブリンゾラミド及びそれらの塩並びにそれらの溶媒和物よりなる群から選ばれる１種以上を含有する、［１Ｂ］～［９Ｂ］のいずれか記載の水性組成物。

[0036]　［１２Ｂ］　次の成分（Ａ）及び（Ｂ）：

（Ａ）前記一般式（１）で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物；

（Ｂ）チモロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物；

を含有する水性組成物のｐＨ値を６．５以下（例えば、４．０～６．５）に調整する、水性組成物中のチモロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の安定化方法（好適には、分解抑制方法）。

［１３Ｂ］　前記一般式（１）で表される化合物が、リパスジルである、［１２Ｂ］記載の方法。

［１４Ｂ］　前記ｐＨ値が、６．０以下（例えば、４．０～６．０）であ

る、［１２Ｂ］記載の方法。

［１５Ｂ］　前記ｐＨ値が、５．５以下（例えば、４．０～５．５）である、［１２Ｂ］記載の方法。

［１６Ｂ］　前記ｐＨ値が、５．０以下（例えば、４．０～５．０）である、［１２Ｂ］記載の方法。

［１７Ｂ］　前記ｐＨ値が、４．５以下（例えば、４．０～４．５）である、［１２Ｂ］記載の方法。

［１８Ｂ］　前記水性組成物が、眼科用剤である、［１２Ｂ］～［１７Ｂ］のいずれか記載の方法。

［１９Ｂ］　前記眼科用剤が、点眼剤である、［１８Ｂ］記載の方法。

［２０Ｂ］　前記水性組成物が、高眼圧症、及び緑内障よりなる群から選ばれる疾患の予防及び／又は治療剤である、［１２Ｂ］～［１９Ｂ］のいずれか記載の方法。

[0037] ［２１Ｂ］　前記水性組成物が、さらにα１受容体遮断薬、α２受容体作動薬、β遮断薬、炭酸脱水酵素阻害剤、プロスタグランジン類、交感神経作動薬、副交感神経作動薬、カルシウム拮抗剤及びコリンエステラーゼ阻害剤よりなる群から選ばれる１種以上を含有する、［１２Ｂ］～［２０Ｂ］のいずれか記載の方法。

［２２Ｂ］　前記水性組成物が、さらにラタノプロスト、ニプラジロール、ドルゾラミド、ブリンゾラミド及びそれらの塩並びにそれらの溶媒和物よりなる群から選ばれる１種以上を含有する、［１２Ｂ］～［２０Ｂ］のいずれか記載の方法。

[0038] ［２３Ｂ］　次の成分（Ａ）及び（Ｂ）：

（Ａ）前記一般式（１）で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物；

（Ｂ）チモロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物；

を含有する水性組成物のｐＨ値を５．５以下（例えば、４．０～５．５）に調整する、水性組成物中の前記一般式（１）で表される化合物若しくはその

塩又はそれらの溶媒和物の安定化方法（好適には、分解抑制方法。）。

［２４Ｂ］　前記一般式（１）で表される化合物が、リパスジルである、［２３Ｂ］記載の方法。

［２５Ｂ］　前記ｐＨ値が、５．０以下（例えば、４．０～５．０）である、［２３Ｂ］記載の方法。

［２６Ｂ］　前記ｐＨ値が、４．５以下（例えば、４．０～４．５）である、［２３Ｂ］記載の方法。

［２７Ｂ］　前記水性組成物が、眼科用剤である、［２３Ｂ］～［２６Ｂ］のいずれか記載の方法。

［２８Ｂ］　前記眼科用剤が、点眼剤である、［２７Ｂ］記載の方法。

［２９Ｂ］　前記水性組成物が、高眼圧症、及び緑内障よりなる群から選ばれる疾患の予防及び／又は治療剤である、［２３Ｂ］～［２８Ｂ］のいずれか記載の方法。

[0039] ［３０Ｂ］　前記水性組成物が、さらにα１受容体遮断薬、α２受容体作動薬、β遮断薬、炭酸脱水酵素阻害剤、プロスタグランジン類、交感神経作動薬、副交感神経作動薬、カルシウム拮抗剤及びコリンエステラーゼ阻害剤よりなる群から選ばれる１種以上を含有する、［２３Ｂ］～［２９Ｂ］のいずれか記載の方法。

［３１Ｂ］　前記水性組成物が、さらにラタノプロスト、ニプラジロール、ドルゾラミド、ブリンゾラミド及びそれらの塩並びにそれらの溶媒和物よりなる群から選ばれる１種以上を含有する、［２３Ｂ］～［２９Ｂ］のいずれか記載の方法。

[0040] ［１Ｂ］～［３１Ｂ］の態様の発明は、ハロゲン化イソキノリン誘導体及びチモロールを含有する水性組成物中の成分の分解を抑制できる、との効果を有する。

[0041] ＜一般式（１）で表される化合物＞

前記一般式（１）において、ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等が挙げられる。前記一般式（１）において、ハロゲン原子と

しては、フッ素原子、臭素原子が好ましく、フッ素原子が特に好ましい。

また、前記一般式（１）において、メチル基の置換したホモピペラジン環を構成する炭素原子は不斉炭素である。そのため、立体異性が生じるが、一般式（１）で表される化合物にはいずれの立体異性体も包含され、単一の立体異性体でもよく、各種立体異性体の任意の割合の混合物でもよい。前記一般式（１）で表される化合物としては、絶対配置がＳ配置である化合物が好ましい。

[0042] 前記一般式（１）で表される化合物の塩としては、薬学上許容される塩であれば特に限定されず、具体的には例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、フッ化水素酸塩、臭化水素酸塩等の無機酸塩；酢酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、ナフタレンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩等の有機酸塩等が挙げられ、塩酸塩が好ましい。

さらに、前記一般式（１）で表される化合物又はその塩は、水和物やアルコール和物等の溶媒和物であってもよく、水和物であるのが好ましい。

[0043] 前記一般式（１）で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物としては、具体的には例えば、

リパスジル（化学名：４－フルオロ－５－｛［（２Ｓ）－２－メチル－１，４－ジアゼパン－１－イル］スルホニル｝イソキノリン）若しくはその塩又はそれらの溶媒和物;

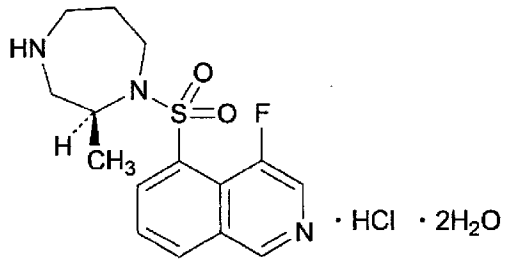
４－ブロモ－５－｛［（２Ｓ）－２－メチル－１，４－ジアゼパン－１－イル］スルホニル｝イソキノリン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物；

等が挙げられる。

[0044] 前記一般式（１）で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物としては、リパスジル若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、４－ブロモ－５－｛［（２Ｓ）－２－メチル－１，４－ジアゼパン－１－イル］スルホニル｝イソキノリン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物が好ましく、リパス

ジル若しくはその塩又はそれらの溶媒和物がより好ましく、リパスジル若しくはその塩酸塩又はそれらの水和物がさらに好ましく、以下の構造式：

[0045] [化7]




[0046] で表されるリパスジル塩酸塩水和物（リパスジル１塩酸塩２水和物）が特に好ましい。

[0047] 前記一般式（１）で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物は公知であり、公知の方法により製造できる。具体的には例えば、リパスジル若しくはその塩又はそれらの溶媒和物は、国際公開第１９９９／０２０６２０号パンフレット、国際公開第２００６／０５７３９７号パンフレット記載の方法等により製造することが出来る。また、４－ブロモ－５－｛［（２Ｓ）－２－メチル－１，４－ジアゼパン－１－イル］スルホニル｝イソキノリン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物は、国際公開第２００６／１１５２４４号パンフレット記載の方法等により製造することが出来る。

[0048] 水性組成物中の前記一般式（１）で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の含有量は特に限定されず、適用疾患や患者の性別、年齢、症状等に応じて適宜検討して決定すればよいが、優れた薬理作用を得る観点から、水性組成物全容量に対して、一般式（１）で表される化合物のフリー体に換算して０．０１～１０ｗ／ｖ％含有するのが好ましく、０．０２～８ｗ／ｖ％含有するのがより好ましく、０．０４～６ｗ／ｖ％含有するのが特に好ましい。中でも、一般式（１）で表される化合物としてリパスジルを用いる場合においては、優れた薬理作用を得る観点から、水性組成物全容量に対して、リパスジル若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を、フリー体に換算して０．０５～５ｗ／ｖ％含有するのが好ましく、０．１～３ｗ／ｖ％含

有するのがより好ましく、０．１５～２ｗ／ｖ％含有するのが特に好ましい。

[0049] ＜β遮断薬＞

本明細書において「β遮断薬」は、β遮断作用を有するものであれば特に限定されず、具体的には例えば、カルテオロール、チモロール、ニプラジロール、ベタキソロール、レボブノロール、ベフノロール、メチプラノロールやそれらの薬学上許容される塩、さらにはそれらの化合物や薬学上許容される塩と水やアルコール等との溶媒和物が挙げられ、これらの１種又は２種以上を組合わせて使用できる。薬学上許容される塩としては、特に限定されないが、具体的には例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、フッ化水素酸塩、臭化水素酸塩等の無機酸塩；酢酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、ナフタレンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩等の有機酸塩等が挙げられる。

β遮断薬としては、カルテオロール、チモロール、ニプラジロール及びそれらの塩並びにそれらの溶媒和物よりなる群から選ばれる１種以上が好ましく、カルテオロール塩酸塩（化学名： 5-［(2RS)-3-(1,1-Dimethylethyl) amino-2-hydroxypropyloxy］-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-one monohydrochloride）、チモロールマレイン酸塩（化学名：(2S)-1-［(1,1-Dimethylethyl) amino］-3-(4-morpholin-4-yl-1, 2, 5-thiadiazol-3-yloxy) propan-2-ol monomaleate）及びニプラジロール（化学名：3, 4-Dihydro-8-(2-hydroxy-3-isopropylamino) propoxy-3-nitroxy-2H-1-benzopyran）よりなる群から選ばれる１種以上がより好ましく、カルテオロール塩酸塩及びニプラジロールよりなる群から選ばれる１種以上が特に好ましい。

これらのβ遮断薬は公知であり、公知の方法により製造しても良く、市販品を使用しても良い。

[0050] なお、β遮断薬は高温保存時の変色の抑制作用のほか、低温保存時の結晶析出の抑制作用をも有する。リパスジルに代表される一般式（１）で表され

る化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有する水性組成物は、低温保存時において結晶析出が問題となり得るところ、試験例２、３、４に具体的に開示されるとおり、水性組成物にさらにカルテオロール、チモロールやニプラジロールを含有せしめることにより、これらを含有しない場合と比較して低温保存時における結晶析出が抑制されることが明らかとなった。従って、一般式（１）で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、及びβ遮断薬を含有する水性組成物は、高温保存時の変色が抑制され、また、低温保存時の結晶析出をも抑制されているため、保存安定性に優れるというメリットを有する。

[0051] 水性組成物中のβ遮断薬の含有量は特に限定されないが、変色抑制作用及び／又は結晶析出抑制作用の観点から、水性組成物全容量に対して０．０１～１０ｗ／ｖ％含有するのが好ましく、０．０４～４ｗ／ｖ％含有するのがより好ましく、０．０７５～２．５ｗ／ｖ％含有するのが特に好ましい。

また、水性組成物中の前記一般式（１）で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物とβ遮断薬の含有質量比率は特に限定されないが、変色抑制作用及び／又は結晶析出抑制作用の観点から、一般式（１）で表される化合物のフリー体に換算して１質量部に対し、β遮断薬を０．０２～３０質量部含有するのが好ましく、０．２～１５質量部含有するのがより好ましく、０．５～１０質量部含有するのが特に好ましい。中でも、一般式（１）で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物がリパスジル若しくはその塩又はそれらの溶媒和物である場合においては、変色抑制作用及び／又は結晶析出抑制作用の観点から、リパスジル若しくはその塩又はそれらの溶媒和物をそのフリー体に換算して１質量部に対し、β遮断薬を０．００５～２０質量部含有するのが好ましく、０．００５～１２．５質量部含有するのがより好ましく、０．２５～７．５質量部含有するのが特に好ましい。

[0052] 特に、β遮断薬がカルテオロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物である場合においては、変色抑制作用及び／又は結晶析出抑制作用の観点から、水性組成物全容量に対して、カルテオロールのフリー体に換算して０．１

～５ｗ／ｖ％含有するのが好ましく、０．５～３ｗ／ｖ％含有するのがより好ましく、１～２ｗ／ｖ％含有するのが特に好ましい。

また、水性組成物中の前記一般式（１）で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物とカルテオロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の含有質量比率は特に限定されないが、変色抑制作用及び／又は結晶析出抑制作用の観点から、一般式（１）で表される化合物のフリー体に換算して１質量部に対し、カルテオロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物をフリー体に換算して０．２５～２０質量部含有するのが好ましく、０．７５～１２．５質量部含有するのがより好ましく、１．５～７．５質量部含有するのが特に好ましい。中でも、一般式（１）で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物がリパスジル若しくはその塩又はそれらの溶媒和物である場合においては、変色抑制作用及び／又は結晶析出抑制作用の観点から、リパスジル若しくはその塩又はそれらの溶媒和物をそのフリー体に換算して１質量部に対し、カルテオロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物をフリー体に換算して０．５～１５質量部含有するのが好ましく、１～１０質量部含有するのがより好ましく、２～５質量部含有するのが特に好ましい。

[0053] また、β遮断薬がチモロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物である場合においては、変色抑制作用及び／又は結晶析出抑制作用の観点から、水性組成物全容量に対して、チモロールのフリー体に換算して０．０１～５ｗ／ｖ％含有するのが好ましく、０．０２～２ｗ／ｖ％含有するのがより好ましく、０．０５～０．７５ｗ／ｖ％含有するのがさらに好ましく、０．２５～０．５ｗ／ｖ％含有するのが特に好ましい。

また、水性組成物中の前記一般式（１）で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物とチモロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の含有質量比率は特に限定されないが、変色抑制作用及び／又は結晶析出抑制作用の観点から、一般式（１）で表される化合物のフリー体に換算して１質量部に対し、チモロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物をフリー体に換算して０．０５～６質量部含有するのが好ましく、０．３～４質量部含有

するのがより好ましく、０．６～２質量部含有するのが特に好ましい。中でも、一般式（１）で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物がリパスジル若しくはその塩又はそれらの溶媒和物である場合においては、変色抑制作用及び／又は結晶析出抑制作用の観点から、リパスジル若しくはその塩又はそれらの溶媒和物をそのフリー体に換算して１質量部に対し、チモロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物をフリー体に換算して０．０１～５質量部含有するのが好ましく、０．１～３質量部含有するのがより好ましく、０．５～１．５質量部含有するのが特に好ましい。

[0054] さらに、β遮断薬がニプラジロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物である場合においては、変色抑制作用及び／又は結晶析出抑制作用の観点から、水性組成物全容量に対して、ニプラジロールのフリー体に換算して０．０５～２ｗ／ｖ％含有するのが好ましく、０．１～１ｗ／ｖ％含有するのがより好ましく、０．３～０．５ｗ／ｖ％含有するのが特に好ましい。

また、水性組成物中の前記一般式（１）で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物とニプラジロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の含有質量比率は特に限定されないが、変色抑制作用及び／又は結晶析出抑制作用の観点から、一般式（１）で表される化合物のフリー体に換算して１質量部に対し、ニプラジロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物をフリー体に換算して０．０２５～５質量部含有するのが好ましく、０．０７５～２質量部含有するのがより好ましく、０．２５～１質量部含有するのが特に好ましい。中でも、一般式（１）で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物がリパスジル若しくはその塩又はそれらの溶媒和物である場合においては、変色抑制作用及び／又は結晶析出抑制作用の観点から、リパスジル若しくはその塩又はそれらの溶媒和物をそのフリー体に換算して１質量部に対し、ニプラジロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物をフリー体に換算して０．０５～３質量部含有するのが好ましく、０．１～１．５質量部含有するのがより好ましく、０．５～０．７５質量部含有するのが特に好ましい。

[0055] ＜アミノ化合物＞

なお、水性組成物（特に、β遮断薬としてチモロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有する水性組成物）中には、さらにアミノ化合物を含有させることが好ましい。後記試験例５で開示されるとおり、アミノ化合物を含有させると、水性組成物を長期間低温保存した際の結晶析出抑制効果に優れることが明らかとなった。

ここで、「アミノ化合物」とは、アミノ基を有する化合物又はその塩であって、人体に投与しても安全性が凡そ確立されているものであれば、特に限定されるものではなく、具体的には、アスパラギン酸、アスパラギン酸ナトリウム、アミノ安息香酸エチル、アラニン、アルギニン、アルギニン塩酸塩、イプシロン－アミノカプロン酸、エチレンジアミン、グリシン、グルコサミン塩酸塩、グルタミン、グルタミン酸、グルタミン酸塩酸塩、グルタミン酸カリウム、グルタミン酸ナトリウム、シスチン、システイン、システイン塩酸塩、タウリン、トロメタモール、尿素、ヒスチジン、ヒスチジン塩酸塩、フェニルアラニン、フェンプロバメート、メチオニン、モノエタノールアミン、リジン、リジン塩酸塩、ロイシン等が挙げられ、これらを１種又は２種以上混合して用いることができる。これらは、いずれも公知の化合物であって、公知の方法により製造することができるほか、市販のものを用いることができる。

アミノ化合物としては、イプシロン－アミノカプロン酸、グルタミン酸、グルタミン酸ナトリウム、タウリン、トロメタモール、モノエタノールアミンが好ましい。

[0056] 水性組成物中のアミノ化合物の含有量は特に限定されず、適用疾患や患者の性別、年齢、症状等に応じて適宜検討して決定された、水性組成物中の一般式（１）で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物及びβ遮断薬（特に、チモロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物）の含有量と、目的とする結晶析出抑制効果に基づき、含有量を決定すればよいが、優れた結晶析出抑制作用を得る観点から、水性組成物全容量に対して、アミノ化

合物を０．０１～２０ｗ／ｖ％含有するのが好ましく、０．２～１０ｗ／ｖ％含有するのがより好ましく、０．２５～１．５ｗ／ｖ％含有するのが特に好ましい。アミノ化合物として、モノエタノールアミンを用いる場合においては、水性組成物全容量に対して、モノエタノールアミンを０．０５～５ｗ／ｖ％含有するのが好ましく、０．１～２ｗ／ｖ％含有するのがより好ましく、０．５～１ｗ／ｖ％含有するのが特に好ましい。

[0057] ＜水性組成物＞

本明細書において「水性組成物」とは、少なくとも水を含有する組成物を意味し、その性状としては、液状（溶液又は懸濁液）、半固形状（軟膏）が挙げられ、液状が好ましい。なお、組成物中の水としては例えば、精製水、注射用水、滅菌精製水等を用いることができる。

水性組成物に含まれる水の含有量は特に限定されないが、５質量％以上が好ましく、２０質量％以上がより好ましく、５０質量％以上がさらに好ましく、９０質量％以上がさらにより好ましく、９０～９９．８質量％が特に好ましい。

[0058] 水性組成物は、例えば、第十六改正日本薬局方　製剤総則等に記載の公知の方法に従って、種々の剤形とすることができる。剤形としては、例えば、注射剤、吸入液剤、点眼剤、眼軟膏剤、点耳剤、点鼻液剤、注腸剤、外用液剤、スプレー剤、軟膏剤、ゲル剤、経口液剤、シロップ剤等が挙げられる。剤形としては、一般式（１）で表される化合物の有する薬理作用を有利に利用する観点から、眼科用剤、具体的には点眼剤、眼軟膏剤が好ましく、点眼剤が特に好ましい。

[0059] 水性組成物には、上記した以外に、剤形に応じて、医薬品や医薬部外品等で利用される添加物を含んでいても良い。このような添加物としては、例えば、無機塩類、等張化剤、キレート剤、安定化剤、ｐＨ調節剤、防腐剤、抗酸化剤、粘稠化剤、界面活性剤、可溶化剤、懸濁化剤、清涼化剤、分散剤、保存剤、油性基剤、乳剤性基剤、水溶性基剤等が挙げられる。なお、こうした添加物として、上記の「アミノ化合物」に相当する成分を用いてもよい。

こうした添加物としては、具体的には例えば、アスコルビン酸、アスパラギン酸カリウム、亜硫酸水素ナトリウム、アルギン酸、安息香酸ナトリウム、安息香酸ベンジル、イプシロン－アミノカプロン酸、ウイキョウ油、エタノール、エチレン・酢酸ビニル共重合体、エデト酸ナトリウム、エデト酸四ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム水和物、塩化ナトリウム、塩化マグネシウム、塩酸、塩酸アルキルジアミノエチルグリシン液、カルボキシビニルポリマー、乾燥亜硫酸ナトリウム、乾燥炭酸ナトリウム、ｄ－カンフル、ｄｌ－カンフル、キシリトール、クエン酸水和物、クエン酸ナトリウム水和物、グリセリン、グルコン酸、Ｌ－グルタミン酸、Ｌ－グルタミン酸ナトリウム、クレアチニン、クロルヘキシジングルコン酸塩液、クロロブタノール、結晶リン酸二水素ナトリウム、ゲラニオール、コンドロイチン硫酸ナトリウム、酢酸、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム水和物、酸化チタン、ジェランガム、ジブチルヒドロキシトルエン、臭化カリウム、臭化ベンゾドデシニウム、酒石酸、水酸化ナトリウム、ステアリン酸ポリオキシル４５、精製ラノリン、Ｄ－ソルビトール、ソルビトール液、タウリン、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム水和物、チオ硫酸ナトリウム水和物、チメロサール、チロキサポール、デヒドロ酢酸ナトリウム、トロメタモール、濃グリセリン、濃縮混合トコフェロール、白色ワセリン、ハッカ水、ハッカ油、濃ベンザルコニウム塩化物液５０、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸ブチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸メチル、ヒアルロン酸ナトリウム、人血清アルブミン、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、氷酢酸、ピロ亜硫酸ナトリウム、フェニルエチルアルコール、ブドウ糖、プロピレングリコール、ベルガモット油、ベンザルコニウム塩化物、ベンザルコニウム塩化物液、ベンジルアルコール、ベンゼトニウム塩化物、ベンゼトニウム塩化物液、ホウ砂、ホウ酸、ポビドン、ポリオキシエチレン（２００）ポリオキシプロピレングルコール（７０）、ポリスチレンスルホン酸ナトリウム、ポリソルベート８０、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油６０、ポリビニルアルコール（部分けん

化物）、ｄ－ボルネオール、マクロゴール４０００、マクロゴール６０００、Ｄ－マンニトール、無水クエン酸、無水リン酸一水素ナトリウム、無水リン酸二水素ナトリウム、メタンスルホン酸、メチルセルロース、Ｌ-メントール、モノエタノールアミン、モノステアリン酸アルミニウム、モノステアリン酸ポリエチレングリコール、ユーカリ油、ヨウ化カリウム、硫酸、硫酸オキシキノリン、流動パラフィン、リュウノウ、リン酸、リン酸水素ナトリウム水和物、リン酸二水素カリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム一水和物、リンゴ酸、ワセリン等が例示される。

[0060] 添加物としては、例えば、塩化カリウム、塩化カルシウム水和物、塩化ナトリウム、塩化マグネシウム、グリセリン、酢酸、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム水和物、酒石酸、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム水和物、濃グリセリン、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ホウ砂、ホウ酸、ポビドン、ポリソルベート８０、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、モノステアリン酸ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、マクロゴール４０００、マクロゴール６０００、無水クエン酸、無水リン酸一水素ナトリウム、無水リン酸二水素ナトリウム、メチルセルロース、モノエタノールアミン、リン酸、リン酸水素ナトリウム水和物、リン酸二水素カリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム一水和物、ヒアルロン酸ナトリウム、ブドウ糖、Ｌ-メントール等が好ましい。

[0061] 水性組成物は、さらに、上記した以外に、適用疾患等に応じて、他の薬効成分を含んでいても良い。このような薬効成分としては、例えば、ブナゾシン塩酸塩などのブナゾシン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含むα１受容体遮断薬；ブリモニジン酒石酸塩などのブリモニジン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、アプラクロニジン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含むα２受容体作動薬；ドルゾラミド塩酸塩などのドルゾラミド若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、ブリンゾラミド若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、アセタゾラミド若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、ジクロ

ルフェナミド若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、メタゾラミド若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含む炭酸脱水酵素阻害剤；イソプロピルウノプロストン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、タフルプロスト若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、トラボプロスト若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、ビマトプロスト若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、ラタノプロスト若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含むプロスタグランジン類；ジピベフリン塩酸塩などのジピベフリン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、エピネフリン、エピネフリンホウ酸塩、エピネフリン塩酸塩などのエピネフリン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含む交感神経作動薬；ジスチグミン臭化物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、ピロカルピン、ピロカルピン塩酸塩、ピロカルピン硝酸塩などのピロカルピン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、カルバコール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含む副交感神経作動薬；ロメリジン塩酸塩などのロメリジン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含むカルシウム拮抗薬；デメカリウム若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、エコチオフェート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、フィゾスチグミン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含むコリンエステラーゼ阻害剤などが挙げられ、これらの１種又は２種以上を配合できる。

他の薬効成分としては、ラタノプロスト、ドルゾラミド、ブリンゾラミド及びそれらの塩並びにそれらの溶媒和物よりなる群から選ばれる１種以上が好ましい。

[0062] 水性組成物のｐＨは特に限定されないが、４～９が好ましく、４．５～８がより好ましく、５～７が特に好ましい。また、生理食塩水に対する浸透圧比は特に限定されないが、０．６～３が好ましく、０．６～２が特に好ましい。

なお、水性組成物がβ遮断薬としてチモロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有するものである場合は、そのｐＨ値が６．５以下であるのが好ましい。

後記試験例７及び８で開示されるとおり、一般式（１）で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、及びチモロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有する水性組成物を高温条件下で長期間保存するとチモロールが分解され分解物が生成するところ、水性組成物のｐＨ値を６．５以下とすればチモロールの分解が抑制され安定化できること、また、ｐＨ値をさらに低くすることによりチモロールに加えて一般式（１）で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物も安定化できることが明らかとなった。

[0063] ここで、「ｐＨ値」は、水性組成物のｐＨを２５℃の温度条件下で測定して得られる値を意味する。ｐＨ値は、６．５以下であるのが好ましいが、チモロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の安定性、さらには一般式（１）で表される化合物（好適にはリパスジル）若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の安定性の観点から、６．０以下であるのがより好ましく、５．５以下であるのがさらに好ましく、５．０以下であるのがさらにより好ましく、４．５以下であるのが特に好ましい。

なお、水性組成物のｐＨ値を調整する具体的手段は特に限定されず、当業者であれば、ｐＨ値を確認しつつ配合成分（例えば、ｐＨ調節剤）の種類及び量を調整する等により適宜調整できる。

[0064] 水性組成物は、保存安定性、携帯性等の観点から、容器に収容されるのが好ましい。本明細書において「容器」とは、前記水性組成物を直接的に収容する包装体を意味する。容器は、第十六改正日本薬局方　通則に定義される「密閉容器」、「気密容器」、「密封容器」のいずれをも包含する概念である。

[0065] 容器の形態は、水性組成物を収容可能であることを限度として特に限定されず、剤形等に応じて適宜選択、設定すればよい。このような容器の形態としては、具体的には例えば、注射剤用容器、吸入剤用容器、スプレー剤用容器、ボトル状容器、チューブ状容器、点眼剤用容器、点鼻剤用容器、点耳剤用容器、バッグ容器等が挙げられる。また、これらの容器はさらに箱、袋等

によって包装されていてもよい。

[0066] 容器の材質（材料）は特に限定されず、容器の形態に応じて適宜選択すればよい。具体的には例えば、ガラス、プラスチック、セルロース、パルプ、ゴム、金属等が挙げられる。加工性、スクイズ性や耐久性の観点から、プラスチック製であるのが好ましい。プラスチック製容器の樹脂としては、熱可塑性樹脂であるのが好ましく、例えば、低密度ポリエチレン（直鎖状低密度ポリエチレンを含む）、高密度ポリエチレン、中密度ポリエチレン、ポリプロピレン、環状ポリオレフィン等のポリオレフィン系樹脂；ポリエチレンテレフタレート、ポリブチレンテレフタレート、ポリエチレンナフタレート、ポリブチレンナフタレート、ポリ（１，４－シクロヘキシレンジメチレンテレナフタレート）等のポリエステル系樹脂；ポリフェニレンエーテル系樹脂；ポリカーボネート系樹脂；ポリスルホン系樹脂；ポリアミド系樹脂；ポリ塩化ビニル樹脂；スチレン系樹脂などが挙げられ、これらの混合体（ポリマーアロイ）であってもよい。

容器の材質としては、特に限定されないが、変色抑制作用の観点からポリオレフィン系樹脂であるのが好ましく、ポリプロピレンであるのが特に好ましい。後記試験例の通り、容器がポリオレフィン系樹脂製容器の場合において、特に優位に変色が抑制される。

[0067] 本明細書において「ポリオレフィン系樹脂製容器」とは、容器のうち少なくとも水性組成物と接する部分が「ポリオレフィン系樹脂製」である容器を意味する。従って、例えば、水性組成物と接する内層にポリオレフィンの層を設け、その外側に他の材質の樹脂等を積層等させてなる容器も、「ポリオレフィン系樹脂製容器」に該当する。ここで、ポリオレフィン系樹脂は特に限定されず、単一種のモノマーの重合体（ホモポリマー）であっても、複数種のモノマーの共重合体（コポリマー）であってもよい。また、コポリマーである場合においては、その重合様式は特に限定されず、ランダム重合でもブロック重合でもよい。さらに、その立体規則性（タクティシティー）は特に限定されない。

このようなポリオレフィン系樹脂としては、具体的には例えば、ポリエチレン（より詳細には例えば低密度ポリエチレン（直鎖状低密度ポリエチレンを含む）、高密度ポリエチレン、中密度ポリエチレンなど）、ポリプロピレン、環状ポリオレフィン、ポリ（４－メチルペンテン）、ポリテトラフルオロエチレン、エチレン・プロピレン共重合体、エチレン・α－オレフィン共重合体、エチレン・アクリル酸共重合体、エチレン・メタクリル酸共重合体、エチレン・酢酸ビニル共重合体、エチレン・アクリル酸エチル共重合体等が挙げられ、これらの１種又は２種以上を組合わせて使用できる。ポリオレフィン系樹脂としては、変色を抑制する観点から、ポリエチレン、ポリプロピレン、環状ポリオレフィンが好ましく、ポリエチレン、ポリプロピレンがより好ましく、ポリプロピレンが特に好ましい。

なお、本明細書において「ポリオレフィン系樹脂製」とは、その材質の少なくとも一部にポリオレフィン系樹脂を含んでいることを意味し、例えば、ポリオレフィン系樹脂と他の樹脂との２種以上の樹脂の混合体（ポリマーアロイ）も「ポリオレフィン系樹脂製」に含まれる。

[0068] ポリオレフィン系樹脂製容器には、さらに紫外線吸収剤や紫外線散乱剤などの紫外線の透過を妨げる物質を練り込むのが好ましい。これにより、一般式（１）で表される化合物の光に対する安定性が改善される。こうした物質としては、具体的には例えば、紫外線散乱剤としては、酸化チタン；酸化亜鉛等が挙げられる。また、紫外線吸収剤としては、２－（２Ｈ－ベンゾトリアゾール－２－イル）－ｐ－クレゾール（例えば、Tinuvin Ｐ：ＢＡＳＦ社）、２－（２Ｈ－ベンゾトリアゾール－２－イル）－４，６－ビス（１－メチル－１－フェニルエチル）フェノール（例えば、Tinuvin 234：ＢＡＳＦ社）、２－（３，５－ジ－ｔ－ブチル－２－ヒドロキシフェニル）ベンゾトリアゾール（例えば、Tinuvin320：ＢＡＳＦ社）、２－［５－クロロ（２Ｈ）－ベンゾトリアゾール－２－イル］－４－メチル－６－（tert－ブチル）フェノール（例えば、Tinuvin 326：ＢＡＳＦ社）、２－（３，５－ジ－ｔ－ブチル－２－ヒドロキシフェニル）－５－クロロベンゾトリアゾール（例えば、T

inuvin327：ＢＡＳＦ社）、２－（２Ｈ－ベンゾトリアゾール－２－イル）－４，６－ジ－tert－ペンチルフェノール（例えば、Tinuvin PA328：ＢＡＳＦ社）、２－（２Ｈ－ベンゾトリアゾール－２－イル）－４－（１，１，３，３－テトラメチルブチル）フェノール（例えば、Tinuvin 329：ＢＡＳＦ社）、２，２’－メチルレンビス［６－（２Ｈ－ベンゾトリアゾール－２－イル）－４－（１，１，３，３－テトラメチルブチル）フェノール（例えば、Tinuvin 360：ＢＡＳＦ社）、メチル３－（３－（２Ｈ－ベンゾトリアゾール－２－イル）－５－tert－ブチル－４－ヒドロキシフェニル）プロピオネートとポリエチレングリコール３００の反応生成物（例えば、Tinuvin 213：ＢＡＳＦ社）、２－（２Ｈ－ベンゾトリアゾール－２－イル）－６－ドデシル－４－メチルフェノール（例えば、Tinuvin 571：ＢＡＳＦ社）、２－（２’－ヒドロキシ－３’，５’－ジ－ｔ－アミルフェニル）ベンゾトリアゾール、２－［２’－ヒドロキシ－３’－（３’’，４’’，５’’，６’’－テトラヒドロフタルイミドメチル）－５’－メチルフェニル］ベンゾトリアゾール、２，２’－メチレンビス［４－（１，１，３，３－テトラメチルブチル）－６－（２Ｈ－ベンゾトリアゾール－２－イル）フェノール］等のベンゾトリアゾール系紫外線吸収剤；２，２－ビス｛［２－シアノ－３，３－ジフェニルアクリロイルオキシ］メチル｝プロパン－１，３－ジイル＝ビス（２－シアノ－３，３－ジフェニルアクリレート）（例えば、Uvinul 3030 FF：ＢＡＳＦ社）、２－シアノ－３，３－ジフェニルアクリル酸エチル（例えば、Uvinul 3035：ＢＡＳＦ社）、２－シアノ－３，３－ジフェニルアクリル酸２－エチルヘキシル（例えば、Uvinul 3039：ＢＡＳＦ社）等のシアノアクリレート系紫外線吸収剤；２－（４，６－ジフェニル－１，３，５－トリアジン－２－イル）－５－［（ヘキシル）オキシ］－フェノール（例えば、Tinuvin 1577 ED：ＢＡＳＦ社）等のトリアジン系紫外線吸収剤；オクタベンゾン（例えば、Chimassorb 81：ＢＡＳＦ社）、２，２’－ジヒドロキシ－４，４’－ジメトキシベンフェノン（例えば、Uvinul 3049：ＢＡＳＦ社）、２，２’－４，４’－テトラヒドロベンフェノン（例えば、Uvinul 3050：ＢＡＳＦ社）、オキシベンゾン

、ヒドロキシメトキシベンゾフェノンスルホン酸、ヒドロキシメトキシベンゾフェノンスルホン酸ナトリウム、ジヒドロキシジメトキシベンゾフェノン、ジヒドロキシジメトキシベンゾフェノンジスルホン酸ナトリウム、ジヒドロキシベンゾフェノン、テトラヒドロキシベンゾフェノン等のベンゾフェノン系紫外線吸収剤；ジイソプロピルケイ皮酸メチル、シノキサート、ジパラメトキシケイ皮酸モノ－２－エチルヘキサン酸グリセリル、パラメトキシケイ皮酸イソプロピル・ジイソプロピルケイ皮酸エステル混合物、パラメトキシケイ皮酸２－エチルヘキシル、ケイ皮酸ベンジル等のケイ皮酸系紫外線吸収剤；パラアミノ安息香酸、パラアミノ安息香酸エチル、パラアミノ安息香酸グリセリル、パラジメチルアミノ安息香酸アミル、パラジメチルアミノ安息香酸２－エチルヘキシル、４－［Ｎ，Ｎ－ジ（２－ヒドロキシプロピル）アミノ］安息香酸エチル等の安息香酸エステル系紫外線吸収剤；サリチル酸エチレングリコール、サリチル酸オクチル、サリチル酸ジプロピレングリコール、サリチル酸フェニル、サリチル酸ホモメンチル、サリチル酸メチル等のサリチル酸系紫外線吸収剤；グアイアズレン；ジメトキシベンジリデンジオキソイミダゾリジンプロピオン酸２－エチルヘキシル；２，４，６－トリス［４－（２－エチルヘキシルオキシカルボニル）アニリノ］１，３，５－トリアジン；パラヒドロキシアニソール；４－tert－ブチル－４’－メトキシジベンゾイルメタン；フェニルベンズイミダゾールスルホン酸；２－（４－ジエチルアミノ－２－ヒドロキシベンゾイル）－安息香酸ヘキシルなどが挙げられる。

[0069] なお、紫外線の透過を妨げる物質を容器に練り込む場合、その配合割合は、当該物質の種類等によって異なるが、例えば、容器中に、０．００１～５０質量％、好ましくは０．００２～２５質量％、特に好ましくは０．０１～１０質量％程度とすればよい。

[0070] 容器は、その内部が肉眼で視認可能（観察可能）であるのが好ましい。内部が視認可能であれば、医薬製剤の製造工程において異物混入の有無等の検査が可能となる、医薬製剤の使用者が内容物（水性組成物）の残量を確認で

きる等のメリットが生ずる。ここで、視認可能性は、少なくとも容器表面の一部において確保されていればよい（例えば、点眼剤用容器の側面がシュリンクフィルム等により見通せなくなっていても、底面が視認可能であれば視認可能と言える。）。容器表面の一部において内部が視認可能であれば、これにより、容器内の水性組成物が確認可能となる。

[0071] 容器への水性組成物の収容手段は特に限定されず、容器の形態等に従って常法により充填等すればよい。

[0072] 水性組成物や医薬製剤の適用疾患は特に限定されず、前記一般式（１）で表される化合物の有する薬理作用等に応じて適宜選択すればよい。

具体的には例えば、一般式（１）で表される化合物の有するＲｈｏキナーゼ阻害作用や眼圧低下作用に基づき、また、β遮断薬の有する眼圧低下作用に基づき、高眼圧症や緑内障の予防又は治療剤として利用できる。この場合、一般式（１）で表される化合物の有する眼圧低下作用とβ遮断薬の有する眼圧低下作用とにより優れた眼圧低下作用が奏され、優れた高眼圧症、緑内障の予防及び／又は治療作用が得られるため、好ましい。ここで、緑内障としては、より詳細には例えば、原発性開放隅角緑内障、正常眼圧緑内障、房水産生過多緑内障、急性閉塞隅角緑内障、慢性閉塞隅角緑内障、plateau iris syndrome、混合型緑内障、ステロイド緑内障、水晶体の嚢性緑内障、色素緑内障、アミロイド緑内障、血管新生緑内障、悪性緑内障などが挙げられる。

[0073] また、日本国特許第５５５７４０８号公報に開示されるように、一般式（１）で表される化合物の有する作用に基づき、眼底疾患（主として網膜及び／又は脈絡膜に発現する病変。具体的には例えば、高血圧と動脈硬化による眼底変化、網膜中心動脈閉塞症、網膜中心静脈閉塞症（central retinal vein occlusion）や網膜静脈分枝閉塞症（branch retinal vein occlusion）等の網膜静脈閉塞症、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、糖尿病黄斑症、イールズ病（Eales disease）、コーツ病（Coats disease）等の網膜血管先天異常、ヒッペル病（von Hippel disease）、脈なし病（pulseless disease）、黄

斑疾患（中心性網脈絡膜症（central serous chorioretinopathy）、嚢胞様黄斑浮腫（cystoid macular edema）、加齢黄斑変性（age-related macular degeneration）、黄斑円孔（macular hole）、近視性黄斑萎縮（myopic macular degeneration）、網膜硝子体界面黄斑変性症、薬物毒性黄斑変性症、遺伝性黄斑変性等）、（裂孔原性、牽引性、滲出性等の）網膜剥離、網膜色素変性症、未熟児網膜症等が挙げられる。）の予防又は治療剤、より好適には糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫又は加齢黄斑変性の予防又は治療剤として利用してもよい。

[0074] なお、水性組成物や医薬製剤を眼疾患（好適には、高眼圧症、緑内障及び眼底疾患から選ばれる疾患：特に好適には、高眼圧症及び緑内障から選ばれる疾患）の予防及び／又は治療剤として利用する場合においては、１日１～３回程度、投与すればよい。

## 実施例

[0075] 次に、実施例を挙げて本発明を更に説明するが、本発明はこれらに何ら限定されるものではない。

なお、以下の試験例において、リパスジル１塩酸塩２水和物は、例えば国際公開第２００６／０５７３９７号パンフレット記載の方法により製造することが出来る。

[0076] ［試験例１］保存試験

表１に示す成分及び分量を１００ｍＬ当たりに含有する実施例１及び比較例１の水性組成物を常法により調製し、ポリプロピレン製の容器に収容した。

得られた各水性組成物を８０℃で１週間保存した。保存前後での変色（黄変）の程度は、保存前後での水性組成物の色差（ΔＹＩ）を色差計（分光測色計ＣＭ－７００ｄ：コニカミノルタセンシング（株））を用いて測定することにより評価した。

結果を表１に示す。

[0077]

[表1]

| | 実施例１ | 比較例１ |
|---|---|---|
| リパスジル１塩酸塩２水和物 | 0.9792g（フリー体として0.8g） | 0.9792g（フリー体として0.8g） |
| カルテオロール塩酸塩 | 2.0g | － |
| 無水リン酸二水素ナトリウム | 0.4g | 0.4g |
| グリセリン | 2.136g | 2.136g |
| 濃ベンザルコニウム塩化物液50 | 0.002mL | 0.002mL |
| 水酸化ナトリウム | 適量（pH6.0） | 適量（pH6.0） |
| 精製水 | 全量100mL | 全量100mL |
| ΔＹＩ | 1.7 | 6.0 |

[0078] 表１記載の結果の通り、リパスジルを含有する水性組成物にさらにカルテオロールを含有せしめた場合、カルテオロールを含有しない場合と比較してΔＹＩの値が顕著に低くなり、高温保存後の変色が抑制されることが明らかとなった。

[0079] 以上の試験結果から、リパスジルに代表される一般式（１）で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有する水性組成物に、さらにカルテオロールに代表されるβ遮断薬を含有せしめた場合、高温で保存した場合でも相対的に変色（黄変）が生じ難く、保存安定性に優れることが明らかとなった。

[0080] ［試験例２］保存試験　その２

表２に示す成分及び分量を１００ｍＬ当たりに含有する実施例２及び比較例２の水性組成物を常法により調製した。

得られた各水性組成物を－５℃で保存しつつ定期的に結晶析出の有無を目視により評価し、いずれの水性組成物に先に結晶析出が認められるかを確認した。先に結晶析出が認められなかったものを○、先に結晶析出が認められたものを×とした。

結果を表２に示す。

[0081]

[表2]

| | 実施例２ | 比較例２ |
|---|---|---|
| リパスジル１塩酸塩２水和物 | 0.9792g（フリー体として0.8g） | 0.9792g（フリー体として0.8g） |
| カルテオロール塩酸塩 | 2.0g | - |
| 無水リン酸二水素ナトリウム | 0.4g | 0.4g |
| 濃ベンザルコニウム塩化物液50 | 0.002mL | 0.002mL |
| 水酸化ナトリウム | 適量（pH6.0） | 適量（pH6.0） |
| 精製水 | 全量100mL | 全量100mL |
| 結晶析出 | ○ | × |

[0082] 表２記載の結果の通り、リパスジルを含有する水性組成物にさらにカルテオロールを含有せしめた場合、カルテオロールを含有しない場合と比較して低温保存時における結晶析出が抑制されることが明らかとなった。

[0083] ［試験例３］保存試験　その３

表３に示す成分及び分量を１００ｍＬ当たりに含有する実施例３及び比較例３の水性組成物を常法により調製した。

得られた各水性組成物を－５℃で保存しつつ定期的に結晶析出の有無を目視により評価し、いずれの水性組成物に先に結晶析出が認められるかを確認した。先に結晶析出が認められなかったものを○、先に結晶析出が認められたものを×とした。

結果を表３に示す。

[0084] [表3]

| | 実施例３ | 比較例３ |
|---|---|---|
| リパスジル１塩酸塩２水和物 | 0.9792g（フリー体として0.8g） | 0.9792g（フリー体として0.8g） |
| チモロールマレイン酸塩 | 1.368g（フリー体として1.0g） | - |
| 無水リン酸二水素ナトリウム | 0.4g | 0.4g |
| 濃ベンザルコニウム塩化物液50 | 0.002mL | 0.002mL |
| 水酸化ナトリウム | 適量（pH6.0） | 適量（pH6.0） |
| 精製水 | 全量100mL | 全量100mL |
| 結晶析出 | ○ | × |

[0085] 表３記載の結果の通り、リパスジルを含有する水性組成物にさらにチモロールを含有せしめた場合、チモロールを含有しない場合と比較して低温保存

時における結晶析出が抑制されることが明らかとなった。

[0086] ［試験例４］保存試験　その４

表４に示す成分及び分量を１００ｍＬ当たりに含有する実施例４及び比較例４の水性組成物を常法により調製した。

得られた各水性組成物を－５℃で保存しつつ定期的に結晶析出の有無を目視により評価し、いずれの水性組成物に先に結晶析出が認められるかを確認した。先に結晶析出が認められなかったものを○、先に結晶析出が認められたものを×とした。

結果を表４に示す。

[0087] [表4]

| | 実施例４ | 比較例４ |
|---|---|---|
| リパスジル１塩酸塩２水和物 | 0.9792g（フリー体として0.8g） | 0.9792g（フリー体として0.8g） |
| ニプラジロール | 0.5g | - |
| 無水リン酸二水素ナトリウム | 0.4g | 0.4g |
| 濃ベンザルコニウム塩化物液50 | 0.002mL | 0.002mL |
| 水酸化ナトリウム | 適量（pH6.0） | 適量（pH6.0） |
| 精製水 | 全量100mL | 全量100mL |
| 結晶析出 | ○ | × |

[0088] 表４記載の結果の通り、リパスジルを含有する水性組成物にさらにニプラジロールを含有せしめた場合、ニプラジロールを含有しない場合と比較して低温保存時における結晶析出が抑制されることが明らかとなった。

[0089] 以上の試験例２～４の結果から、リパスジルに代表される一般式（１）で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有する水性組成物にさらにカルテオロール、チモロール、ニプラジロールに代表されるβ遮断薬を含有せしめた場合、低温で保存した場合でも相対的に結晶が析出し難く、保存安定性に優れることが明らかとなった。

[0090] ［試験例５］保存試験　その５

表５に示す成分及び分量を１００ｍＬ当たりに含有する実施例５～９の水性組成物を常法により調製し、－５℃で１ヶ月間保存した後、結晶析出の有無を目視により評価した。なお、結晶析出が認められなかった場合を○、結

晶析出が認められた場合を×として、結果を表５に示す。

[0091] [表5]

| | 実施例5 | 実施例6 | 実施例7 | 実施例8 | 実施例9 |
|---|---|---|---|---|---|
| リバスジル１塩酸塩２水和物 | 0.4896g（フリー体として0.4g） | 0.4896g（フリー体として0.4g） | 0.4896g（フリー体として0.4g） | 0.4896g（フリー体として0.4g） | 0.4896g（フリー体として0.4g） |
| チモロールマレイン酸塩 | 0.684g（フリー体として0.5g） | 0.684g（フリー体として0.5g） | 0.684g（フリー体として0.5g） | 0.684g（フリー体として0.5g） | 0.684g（フリー体として0.5g） |
| L-グルタミン酸 | 0.25g | — | — | — | — |
| タウリン | — | 0.7g | — | — | — |
| モノエタノールアミン | — | — | 1g | — | — |
| イプシロン－アミノカプロン酸 | — | — | — | 0.5g | — |
| トロメタモール | — | — | — | — | 0.5g |
| 無水リン酸二水素ナトリウム | 0.4g | 0.4g | 0.4g | 0.4g | 0.4g |
| グリセリン | 適量（浸透圧比約1） | 適量（浸透圧比約1） | 適量（浸透圧比約1） | 適量（浸透圧比約1） | 適量（浸透圧比約1） |
| 水酸化ナトリウム | 適量（pH6） | 適量（pH6） | 適量（pH6） | 適量（pH6） | 適量（pH6） |
| 濃ベンザルコニウム塩化物液50 | 0.004mL | 0.004mL | 0.004mL | 0.004mL | 0.004mL |
| 精製水 | 残余 | 残余 | 残余 | 残余 | 残余 |
| 結晶析出の有無 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |

[0092] 表５記載の結果の通り、－５℃で１ヶ月間保存しても、実施例５～９の水性組成物に結晶析出は認められなかった。

以上の試験例５の結果から、リパスジルに代表される一般式（１）で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、及びチモロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物に代表されるβ遮断薬を含有する水性組成物に、さらにＬ－グルタミン酸、タウリン、モノエタノールアミン、イプシロン－アミノカプロン酸、トロメタモールに代表されるアミノ化合物を含有せしめた場合、低温で長期間保存した場合でも結晶が析出し難く、保存安定性に優れることが明らかとなった。

[0093] ［試験例６］保存試験　その６

実施例５の水性組成物において、Ｌ－グルタミン酸の代わりに０．００５ｇのジブチルヒドロキシトルエン及び０．０５ｇのポリソルベート８０を用いて同様に水性組成物を調製し、－５℃で保存した。

１ヶ月保存後、結晶析出の有無を目視により評価したところ、結晶析出は認められなかった。

[0094] ［試験例７］保存試験（チモロールの安定性評価）

表６に示す成分及び分量を１００ｍＬ当たりに含有し、２５℃におけるｐＨ値が４．０、４．５、５．０、５．５、６．０、６．５、７．０、７．５又は８．０である水性組成物を常法により調製した。なお、それぞれの水性組成物のｐＨ値は、塩酸あるいは水酸化ナトリウムの配合量により調整した。

得られた各種ｐＨ値の水性組成物を６０℃で１ヶ月間保存し、保存後のチモロールの分解物量を測定した。なお、チモロールの分解物量は、ＨＰＬＣ装置を用いて、チモロール及びその分解物に由来するピーク面積に対する面積百分率（％）として測定した。

結果を表７に示す。

[0095]

[表6]

| 成分 | 分量 |
|---|---|
| チモロールマレイン酸塩 | 0.684g（フリー体として0.5g） |
| リパスジル1塩酸塩2水和物 | 0.4896g（フリー体として0.4g） |
| 無水リン酸二水素ナトリウム | 0.4g |
| グリセリン | 1.69g |
| 濃ベンザルコニウム塩化物液50 | 0.004mL |
| 塩酸／水酸化ナトリウム | 適量（pH4.0～8.0） |
| 精製水 | 全量100mL |

[0096] [表7]

| | チモロールの分解物量（%） | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| pH | 4.0 | 4.5 | 5.0 | 5.5 | 6.0 | 6.5 | 7.0 | 7.5 | 8.0 |
| 60℃1ヶ月保存後 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.1 | 0.3 | 0.6 | 1.2 | 2.1 |

[0097] 表７記載の結果より、リパスジル及びチモロールを含有する水性組成物において、チモロールはｐＨ６．５以下の環境では安定であり、ｐＨ５．５にかけてｐＨ値が低くなるに従い分解物量が少なくなる一方、ｐＨ６．５を超えると不安定化し、ｐＨ値が大きくなるに伴い分解物量が増加することが明らかとなった。

なお、チモロールを単独で含有する水性組成物（点眼剤）のｐＨ値は、通常７．０前後に設定されている（例えば、チモプトール点眼液：参天製薬（株）、リズモン点眼液：わかもと製薬（株）、チモレート点眼液：（株）日本点眼薬研究所など）。しかしながら、リパスジル及びチモロールを含有する水性組成物では、それよりもｐＨ値を低く設定する方がチモロールの安定性の観点から好ましいことが判明した。

[0098] 以上の試験結果から、リパスジルに代表される一般式（１）で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、及びチモロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有する水性組成物の、２５℃でのｐＨ値を６．５以下とすることにより、チモロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を安定化できることが明らかとなった。

[0099] ［試験例８］保存試験（リパスジルの安定性評価）

表６に示す成分及び分量を１００ｍＬ当たりに含有し、２５℃におけるｐＨ値が４．０、４．５、５．０、５．５、６．０又は６．５である水性組成物を、試験例７と同様に調製した。

得られた各種ｐＨ値の水性組成物を６０℃で１ヶ月間保存し、保存後のリパスジルの分解物量を測定した。なお、リパスジルの分解物量は、ＨＰＬＣ装置を用いて、リパスジル及びその分解物に由来するピーク面積に対する面積百分率（％）として測定した。

結果を表８に示す。

[0100] [表8]

| | リパスジルの分解物量（％） | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ｐＨ | 4.0 | 4.5 | 5.0 | 5.5 | 6.0 | 6.5 |
| 60℃1ヶ月保存後 | 1.9 | 2.4 | 3.6 | 7.0 | 10.3 | 11.4 |

[0101] 表８記載の結果より、リパスジル及びチモロールを含有し、ｐＨ値が６．５以下である水性組成物において、リパスジルはｐＨ値が低くなるに従い分解物量が低くなることが明らかとなった。

[0102] 以上の試験結果から、リパスジルに代表される一般式（１）で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、及びチモロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有し、ｐＨ値が６．５以下である水性組成物において、ｐＨ値をさらに低くすることにより一般式（１）で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物も安定化でき、例えば、２５℃でのｐＨ値を５．５以下（好適には５．０以下、より好適には４．５以下）とすることにより両成分を共に安定化できることが明らかとなった。

[0103] ［製造例１～８１］

表９～表１７に記載の成分及び分量（水性組成物１００ｍＬ当たりの量（ｇ））を含有する水性組成物を常法により製造できる。

[0104]

[表9]

| | 製造例1 | 製造例2 | 製造例3 | 製造例4 | 製造例5 | 製造例6 | 製造例7 | 製造例8 | 製造例9 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| リバスジル1塩酸塩2水和物（フリー体量として） | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.8 | 0.8 | 0.8 |
| カルテオロール塩酸塩（塩酸塩量として） | 1 | 2 | — | — | — | 2 | — | — | — |
| ニプラジロール | — | — | 0.25 | — | — | — | 0.25 | — | — |
| チモロールマレイン酸塩（フリー体量として） | — | — | — | 0.25 | 0.5 | — | — | 0.25 | 0.5 |
| 塩化ナトリウム | 0.65 | — | — | — | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | — |
| グリセリン | — | 2 | — | — | 1 | — | — | 0.5 | 1 |
| プロピレングリコール | — | — | 2 | — | — | 1 | — | 0.5 | 1 |
| 塩化カリウム | — | — | — | 0.6 | — | — | 0.3 | — | — |
| ホウ酸 | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| ホウ砂 | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| リン酸二水素ナトリウム一水和物 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | — | — | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 |
| リン酸水素ナトリウム水和物 | — | — | — | — | — | — | — | 適量 | 適量 |
| 無水リン酸一水素ナトリウム | — | — | — | — | — | 適量 | 適量 | — | — |
| リン酸二水素カリウム | — | — | — | 0.4 | 0.4 | — | — | — | — |
| 水酸化ナトリウム | 適量 | 適量 | 適量 | 適量 | 適量 | — | — | — | — |
| トロメタモール | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 塩酸 | — | — | — | — | — | — | 適量 | 適量 | 適量 |
| クエン酸水和物 | 0.1 | — | — | — | — | 0.1 | — | — | — |
| 酢酸ナトリウム水和物 | — | 0.1 | — | — | — | 0.1 | — | — | — |
| エデト酸ナトリウム | — | — | — | 0.1 | — | — | 0.1 | — | — |
| ベンザルコニウム塩化物 | 0.001 | 0.005 | — | 0.001 | 0.005 | 0.01 | 0.001 | 0.005 | — |
| ベンゼトニウム塩化物 | — | — | — | — | — | — | — | — | 0.01 |
| パラオキシ安息香酸メチル | — | — | 0.01 | — | — | — | 0.01 | — | — |
| パラオキシ安息香酸プロピル | — | — | 0.01 | — | — | — | 0.01 | — | — |
| クロロブタノール | — | — | — | 0.2 | — | — | — | 0.2 | — |
| ポリソルベート80 | 0.3 | — | — | 0.3 | 0.3 | — | — | 0.3 | 0.3 |
| ポリオキシエチレンヒマシ油60 | — | 0.3 | — | 0.3 | — | 0.3 | — | 0.3 | 0.3 |
| モノステアリン酸ポリエチレングリコール | — | — | 1.5 | 1.5 | — | — | 1.5 | — | 1.5 |
| 精製水 | 全量 100mL | 全量 100mL | 全量 100mL | 全量 100mL | 全量 100mL | 全量 100mL | 全量 100mL | 全量 100mL | 全量 100mL |
| pH | 5 | 5 | 6 | 6 | 6.5 | 6.5 | 4.5 | 4.5 | 4 |

[0105]

[表10]

| | 製造例10 | 製造例11 | 製造例12 | 製造例13 | 製造例14 | 製造例15 | 製造例16 | 製造例17 | 製造例18 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| リパスジル1塩酸塩2水和物（フリー体量として） | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.8 | 0.8 | 0.8 |
| カルテオロール塩酸塩（塩酸塩量として） | 1 | 2 | — | — | — | 2 | — | — | — |
| ニプラジロール | — | — | 0.25 | — | — | — | 0.25 | — | — |
| チモロールマレイン酸塩（フリー体量として） | — | — | — | 0.25 | 0.5 | — | — | 0.25 | 0.5 |
| 塩化ナトリウム | 0.65 | — | — | — | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | — |
| グリセリン | — | 2 | — | — | 1 | — | — | 0.5 | 1 |
| プロピレングリコール | — | — | 2 | — | — | 1 | — | 0.5 | 1 |
| 塩化カリウム | — | — | — | 0.6 | — | — | 0.3 | — | — |
| ホウ酸 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| ホウ砂 | — | — | — | — | 適量 | 適量 | — | — | — |
| リン酸二水素ナトリウム一水和物 | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| リン酸水素ナトリウム水和物 | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 無水リン酸一水素ナトリウム | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| リン酸二水素カリウム | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 水酸化ナトリウム | 適量 | 適量 | 適量 | 適量 | — | — | — | — | — |
| トロメタモール | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 塩酸 | — | — | — | — | — | — | 適量 | 適量 | 適量 |
| クエン酸水和物 | 0.1 | — | — | — | — | 0.1 | — | — | — |
| 酢酸ナトリウム水和物 | — | 0.1 | — | — | — | 0.1 | — | — | — |
| エデト酸ナトリウム | — | — | — | 0.1 | — | — | 0.1 | — | — |
| ベンザルコニウム塩化物 | 0.001 | 0.005 | — | 0.001 | 0.005 | 0.01 | 0.001 | 0.005 | — |
| ベンゼトニウム塩化物 | — | — | — | — | — | — | — | — | 0.01 |
| パラオキシ安息香酸メチル | — | — | 0.01 | — | — | — | 0.01 | — | — |
| パラオキシ安息香酸プロピル | — | — | 0.01 | — | — | — | 0.01 | — | — |
| クロロブタノール | — | — | — | 0.2 | — | — | — | 0.2 | |
| ポリソルベート80 | 0.3 | — | — | 0.3 | 0.3 | | | 0.3 | 0.3 |
| ポリオキシエチレンヒマシ油60 | — | 0.3 | — | 0.3 | — | 0.3 | — | 0.3 | 0.3 |
| モノステアリン酸ポリエチレングリコール | — | — | 1.5 | 1.5 | — | — | 1.5 | — | 1.5 |
| 精製水 | 全量100mL | 全量100mL | 全量100mL | 全量100mL | 全量100mL | 全量100mL | 全量100mL | 全量100mL | 全量100mL |
| pH | 5 | 5 | 6 | 6 | 6.5 | 6.5 | 4.5 | 4.5 | 4 |

[0106]

[表11]

| | 製造例19 | 製造例20 | 製造例21 | 製造例22 | 製造例23 | 製造例24 | 製造例25 | 製造例26 | 製造例27 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| リバスジル1塩酸塩2水和物（フリー体量として） | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.8 | 0.8 | 0.8 |
| カルテオロール塩酸塩（塩酸塩量として） | 1 | 2 | — | — | — | 2 | — | — | — |
| ニプラジロール | — | — | 0.25 | — | — | — | 0.25 | — | — |
| チモロールマレイン酸塩（フリー体量として） | — | — | — | 0.25 | 0.5 | — | — | 0.25 | 0.5 |
| 塩化ナトリウム | 0.65 | — | — | — | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | — |
| グリセリン | — | 2 | — | — | 1 | — | — | 0.5 | 1 |
| プロピレングリコール | — | — | 2 | — | — | 1 | — | 0.5 | 1 |
| 塩化カリウム | — | — | — | 0.6 | — | — | 0.3 | — | — |
| ホウ酸 | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| ホウ砂 | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| リン酸二水素ナトリウム一水和物 | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| リン酸水素ナトリウム水和物 | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 無水リン酸一水素ナトリウム | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| リン酸二水素カリウム | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 水酸化ナトリウム | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| トロメタモール | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.5 |
| 塩酸 | 適量 | 適量 | 適量 | 適量 | 適量 | 適量 | 適量 | 適量 | 適量 |
| クエン酸水和物 | 0.1 | — | — | — | — | 0.1 | — | — | — |
| 酢酸ナトリウム水和物 | — | 0.1 | — | — | — | 0.1 | — | — | — |
| エデト酸ナトリウム | — | — | — | 0.1 | — | — | 0.1 | — | — |
| ベンザルコニウム塩化物 | 0.001 | 0.005 | — | 0.001 | 0.005 | 0.01 | 0.001 | 0.005 | — |
| ベンゼトニウム塩化物 | — | — | — | — | — | — | — | — | 0.01 |
| パラオキシ安息香酸メチル | — | — | 0.01 | — | — | — | 0.01 | — | — |
| パラオキシ安息香酸プロピル | — | — | 0.01 | — | — | — | 0.01 | — | — |
| クロロブタノール | — | — | — | 0.2 | — | — | — | 0.2 | — |
| ポリソルベート80 | 0.3 | | | 0.3 | 0.3 | — | — | 0.3 | 0.3 |
| ポリオキシエチレンヒマシ油60 | — | 0.3 | — | 0.3 | — | 0.3 | — | 0.3 | 0.3 |
| モノステアリン酸ポリエチレングリコール | — | — | 1.5 | 1.5 | — | — | 1.5 | — | 1.5 |
| 精製水 | 全量100mL | 全量100mL | 全量100mL | 全量100mL | 全量100mL | 全量100mL | 全量100mL | 全量100mL | 全量100mL |
| pH | 5 | 5 | 6 | 6 | 6.5 | 6.5 | 4.5 | 4.5 | 4 |

[0107]

[表12]

| | 製造例28 | 製造例29 | 製造例30 | 製造例31 | 製造例32 | 製造例33 | 製造例34 | 製造例35 | 製造例36 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| リパスジル1塩酸塩2水和物（フリー体量として） | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 |
| チモロールマレイン酸塩 | 0.25 | 0.25 | 0.25 | 0.25 | 0.25 | 0.25 | 0.25 | 0.25 | 0.25 |
| L-グルタミン酸 | 0.25 | — | — | — | — | — | — | — | 0.1 |
| タウリン | — | — | — | — | — | — | — | 0.2 | — |
| モノエタノールアミン | 0.2 | — | 0.3 | 0.5 | — | — | 1 | — | — |
| イプシロン-アミノカプロン酸 | — | — | 0.1 | — | — | 0.2 | — | — | — |
| トロメタモール | — | 3 | — | — | 0.3 | — | 1 | — | 15 |
| 塩化ナトリウム | 0.65 | — | — | — | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | — |
| グリセリン | — | 2 | — | — | 1 | — | — | 0.5 | 1 |
| プロピレングリコール | — | — | 2 | — | — | 1 | — | 0.5 | 1 |
| 塩化カリウム | — | — | — | 0.6 | — | — | 0.3 | — | — |
| リン酸二水素ナトリウム一水和物 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | — | — | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 |
| リン酸水素ナトリウム水和物 | — | — | — | — | — | — | — | 適量 | 適量 |
| 無水リン酸一水素ナトリウム | — | — | — | — | — | 適量 | 適量 | — | — |
| リン酸二水素カリウム | — | — | — | 0.4 | 0.4 | — | — | — | — |
| 水酸化ナトリウム | 適量 | 適量 | 適量 | 適量 | 適量 | — | — | — | — |
| D-マンニトール | 0.5 | — | 1 | — | 2 | — | 4 | — | — |
| クエン酸水和物 | 0.1 | — | — | — | — | 0.1 | — | — | — |
| 酢酸ナトリウム水和物 | — | 0.1 | — | — | — | 0.1 | — | — | — |
| エデト酸ナトリウム | — | — | — | 0.1 | — | — | 0.1 | — | — |
| ベンザルコニウム塩化物 | 0.001 | 0.005 | — | 0.001 | 0.005 | 0.01 | 0.001 | 0.005 | — |
| ベンゼトニウム塩化物 | — | — | — | — | — | — | — | — | 0.01 |
| パラオキシ安息香酸メチル | — | — | 0.01 | — | — | — | 0.01 | — | — |
| パラオキシ安息香酸プロピル | — | — | 0.01 | — | — | — | 0.01 | — | — |
| クロロブタノール | — | — | — | 0.2 | — | — | — | 0.2 | — |
| ポリソルベート80 | 0.3 | — | — | 0.3 | 0.3 | — | — | 0.3 | 0.3 |
| ポリオキシエチレンヒマシ油60 | — | 0.3 | — | 0.3 | — | 0.3 | — | 0.3 | 0.3 |
| モノステアリン酸ポリエチレングリコール | — | — | 1.5 | 1.5 | — | — | 1.5 | — | 1.5 |
| 精製水 | 全量100mL | 全量100mL | 全量100mL | 全量100mL | 全量100mL | 全量100mL | 全量100mL | 全量100mL | 全量100mL |
| pH | 5 | 5 | 6 | 6 | 6.5 | 6.5 | 7 | 7 | 8 |

[0108]

[表13]

| | 製造例37 | 製造例38 | 製造例39 | 製造例40 | 製造例41 | 製造例42 | 製造例43 | 製造例44 | 製造例45 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| リバスジル1塩酸塩2水和物（フリー体量として） | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 |
| チモロールマレイン酸塩 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 |
| L-グルタミン酸 | — | — | — | — | 0.1 | 0.25 | — | — | — |
| タウリン | — | — | — | 0.2 | — | — | — | — | — |
| モノエタノールアミン | — | — | 1 | — | — | 0.2 | — | 0.3 | 0.5 |
| イプシロン-アミノカプロン酸 | — | 0.2 | — | — | — | — | — | 0.1 | — |
| トロメタモール | 0.3 | — | 1 | — | 15 | — | 3 | — | — |
| 塩化ナトリウム | 0.65 | — | — | — | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | — |
| グリセリン | — | 2 | — | — | 1 | — | — | 0.5 | 1 |
| プロピレングリコール | — | — | 2 | — | — | 1 | — | 0.5 | 1 |
| 塩化カリウム | — | — | — | 0.6 | — | — | 0.3 | — | — |
| ホウ酸 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| ホウ砂 | — | — | — | — | 適量 | 適量 | 適量 | 適量 | 適量 |
| 水酸化ナトリウム | 適量 | 適量 | 適量 | 適量 | — | — | — | — | — |
| D-マンニトール | — | 0.5 | — | 1 | — | 2 | — | 4 | — |
| クエン酸水和物 | 0.1 | — | — | — | — | 0.1 | — | — | — |
| 酢酸ナトリウム水和物 | — | 0.1 | — | — | — | 0.1 | — | — | — |
| エデト酸ナトリウム | — | — | — | 0.1 | — | — | 0.1 | — | — |
| ベンザルコニウム塩化物 | 0.001 | 0.005 | — | 0.001 | 0.005 | 0.01 | 0.001 | 0.005 | — |
| ベンゼトニウム塩化物 | — | — | — | — | — | — | — | — | 0.01 |
| パラオキシ安息香酸メチル | — | — | 0.01 | — | — | — | 0.01 | — | — |
| パラオキシ安息香酸プロピル | — | — | 0.01 | — | — | — | 0.01 | — | — |
| クロロブタノール | — | — | — | 0.2 | — | — | — | 0.2 | — |
| ポリソルベート80 | 0.3 | — | — | 0.3 | 0.3 | — | — | 0.3 | 0.3 |
| ポリオキシエチレンヒマシ油60 | — | 0.3 | — | 0.3 | — | 0.3 | — | 0.3 | 0.3 |
| モノステアリン酸ポリエチレングリコール | — | — | 1.5 | 1.5 | — | — | 1.5 | — | 1.5 |
| 精製水 | 全量100mL | 全量100mL | 全量100mL | 全量100mL | 全量100mL | 全量100mL | 全量100mL | 全量100mL | 全量100mL |
| pH | 5 | 5 | 6 | 6 | 6.5 | 6.5 | 7 | 7 | 8 |

[0109]

[表14]

| | 製造例46 | 製造例47 | 製造例48 | 製造例49 | 製造例50 | 製造例51 | 製造例52 | 製造例53 | 製造例54 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| リパスジル1塩酸塩2水和物（フリー体量として） | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 |
| チモロール | 0.25 | 0.5 | 0.25 | 0.5 | 0.25 | 0.5 | 0.25 | 0.5 | 0.25 |
| L-グルタミン酸 | 0.25 | — | — | — | — | — | — | — | 0.1 |
| タウリン | — | — | — | — | — | — | — | 0.2 | — |
| モノエタノールアミン | 0.2 | — | 0.3 | 0.5 | — | — | 1 | — | — |
| イプシロン-アミノカプロン酸 | — | — | 0.1 | — | — | 0.2 | — | — | — |
| トロメタモール | — | 3 | — | — | 0.3 | — | 1 | — | 15 |
| 塩化ナトリウム | 0.65 | — | — | — | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | — |
| グリセリン | — | 2 | — | — | 1 | — | — | 0.5 | 1 |
| プロピレングリコール | — | — | 2 | — | — | 1 | — | 0.5 | 1 |
| 塩化カリウム | — | — | — | 0.6 | — | — | 0.3 | — | — |
| D-マンニトール | — | — | 0.5 | — | 1 | — | 2 | — | 4 |
| 塩酸 | 適量 | 適量 | 適量 | 適量 | 適量 | 適量 | 適量 | 適量 | 適量 |
| クエン酸水和物 | 0.1 | — | — | — | — | 0.1 | — | — | — |
| 酢酸ナトリウム水和物 | — | 0.1 | — | — | — | 0.1 | — | — | — |
| エデト酸ナトリウム | — | — | — | 0.1 | — | — | 0.1 | — | — |
| ベンザルコニウム塩化物 | 0.001 | 0.005 | — | 0.001 | 0.005 | 0.01 | 0.001 | 0.005 | — |
| ベンゼトニウム塩化物 | — | — | — | — | — | — | — | — | 0.01 |
| パラオキシ安息香酸メチル | — | — | 0.01 | — | — | — | 0.01 | — | — |
| パラオキシ安息香酸プロピル | — | — | 0.01 | — | — | — | 0.01 | — | — |
| クロロブタノール | — | — | — | 0.2 | — | — | — | 0.2 | — |
| ポリソルベート80 | 0.3 | — | — | 0.3 | 0.3 | — | — | 0.3 | 0.3 |
| ポリオキシエチレンヒマシ油60 | — | 0.3 | — | 0.3 | — | 0.3 | — | 0.3 | 0.3 |
| モノステアリン酸ポリエチレングリコール | — | — | 1.5 | 1.5 | — | — | 1.5 | — | 1.5 |
| 精製水 | 全量100mL | 全量100mL | 全量100mL | 全量100mL | 全量100mL | 全量100mL | 全量100mL | 全量100mL | 全量100mL |
| pH | 5 | 5 | 6 | 6 | 6.5 | 6.5 | 7 | 7 | 8 |

[0110] [表15]

| | 製造例55 | 製造例56 | 製造例57 | 製造例58 | 製造例59 | 製造例60 | 製造例61 | 製造例62 | 製造例63 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| リパスジル1塩酸塩2水和物（フリー体量として） | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.8 | 0.8 | 0.8 |
| チモロールマレイン酸塩（フリー体量として） | 0.25 | 0.25 | 0.25 | 0.25 | 0.25 | 0.25 | 0.25 | 0.25 | 0.25 |
| 塩化ナトリウム | 0.65 | — | — | — | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | — |
| グリセリン | — | 2 | — | — | 1 | — | — | 0.5 | 1 |
| プロピレングリコール | — | — | 2 | — | — | 1 | — | 0.5 | 1 |
| 塩化カリウム | — | — | — | 0.6 | — | — | 0.3 | — | — |
| ホウ酸 | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| ホウ砂 | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| リン酸二水素ナトリウム一水和物 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | — | — | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 |
| リン酸水素ナトリウム水和物 | — | — | — | — | — | — | — | 適量 | 適量 |
| 無水リン酸一水素ナトリウム | — | — | — | — | — | 適量 | 適量 | — | — |
| リン酸二水素カリウム | — | — | — | 0.4 | 0.4 | — | — | — | — |
| 水酸化ナトリウム | 適量 | 適量 | 適量 | 適量 | 適量 | — | — | — | — |
| トロメタモール | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 塩酸 | — | — | — | — | — | — | 適量 | 適量 | 適量 |
| クエン酸水和物 | 0.1 | — | — | — | — | 0.1 | — | — | — |
| 酢酸ナトリウム水和物 | — | 0.1 | — | — | — | 0.1 | — | — | — |
| エデト酸ナトリウム | — | — | — | 0.1 | — | — | 0.1 | — | — |
| ベンザルコニウム塩化物 | 0.001 | 0.005 | — | 0.001 | 0.005 | 0.01 | 0.001 | 0.005 | — |
| ベンゼトニウム塩化物 | — | — | — | — | — | — | — | — | 0.01 |
| パラオキシ安息香酸メチル | — | — | 0.01 | — | — | — | 0.01 | — | — |
| パラオキシ安息香酸プロピル | — | — | 0.01 | — | — | — | 0.01 | — | — |
| クロロブタノール | — | — | — | 0.2 | — | — | — | 0.2 | — |
| ポリソルベート80 | 0.3 | — | — | 0.3 | 0.3 | — | — | 0.3 | 0.3 |
| ポリオキシエチレンヒマシ油60 | — | 0.3 | — | 0.3 | — | 0.3 | — | 0.3 | 0.3 |
| モノステアリン酸ポリエチレングリコール | — | — | 1.5 | 1.5 | — | — | 1.5 | — | 1.5 |
| 精製水 | 全量100mL | 全量100mL | 全量100mL | 全量100mL | 全量100mL | 全量100mL | 全量100mL | 全量100mL | 全量100mL |
| pH | 5 | 5 | 6 | 6 | 6.5 | 6.5 | 4.5 | 4 | 3.5 |

[0111]

[表16]

| | 製造例64 | 製造例65 | 製造例66 | 製造例67 | 製造例68 | 製造例69 | 製造例70 | 製造例71 | 製造例72 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| リパスジル1塩酸塩2水和物（フリー体量として） | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.8 | 0.8 | 0.8 |
| チモロールマレイン酸塩（フリー体量として） | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 |
| 塩化ナトリウム | 0.65 | — | — | — | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | — |
| グリセリン | — | 2 | — | — | 1 | — | — | 0.5 | 1 |
| プロピレングリコール | — | — | 2 | — | — | 1 | — | 0.5 | 1 |
| 塩化カリウム | — | — | — | 0.6 | — | — | 0.3 | — | — |
| ホウ酸 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| ホウ砂 | — | — | — | — | 適量 | 適量 | — | — | — |
| リン酸二水素ナトリウム一水和物 | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| リン酸水素ナトリウム水和物 | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 無水リン酸一水素ナトリウム | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| リン酸二水素カリウム | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 水酸化ナトリウム | 適量 | 適量 | 適量 | 適量 | — | — | — | — | — |
| トロメタモール | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 塩酸 | — | — | — | — | — | — | 適量 | 適量 | 適量 |
| クエン酸水和物 | 0.1 | — | — | — | — | 0.1 | — | — | — |
| 酢酸ナトリウム水和物 | — | 0.1 | — | — | — | 0.1 | — | — | — |
| エデト酸ナトリウム | — | — | — | 0.1 | — | — | 0.1 | — | — |
| ベンザルコニウム塩化物 | 0.001 | 0.005 | — | 0.001 | 0.005 | 0.01 | 0.001 | 0.005 | — |
| ベンゼトニウム塩化物 | — | — | — | — | — | — | — | — | 0.01 |
| パラオキシ安息香酸メチル | — | — | 0.01 | — | — | — | 0.01 | — | — |
| パラオキシ安息香酸プロピル | — | — | 0.01 | — | — | — | 0.01 | — | — |
| クロロブタノール | — | — | — | 0.2 | — | — | — | 0.2 | — |
| ポリソルベート80 | 0.3 | — | — | 0.3 | 0.3 | — | — | 0.3 | 0.3 |
| ポリオキシエチレンヒマシ油60 | — | 0.3 | — | 0.3 | — | 0.3 | — | 0.3 | 0.3 |
| モノステアリン酸ポリエチレングリコール | — | — | 1.5 | 1.5 | — | — | 1.5 | — | 1.5 |
| 精製水 | 全量100mL | 全量100mL | 全量100mL | 全量100mL | 全量100mL | 全量100mL | 全量100mL | 全量100mL | 全量100mL |
| pH | 5 | 5 | 6 | 6 | 6.5 | 6.5 | 4.5 | 4 | 3 |



[0112]

[表17]

| | 製造例73 | 製造例74 | 製造例75 | 製造例76 | 製造例77 | 製造例78 | 製造例79 | 製造例80 | 製造例81 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| リパスジル1塩酸塩2水和物（フリー体量として） | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.8 | 0.8 | 0.8 |
| チモロール | 0.25 | 0.5 | 0.25 | 0.5 | 0.25 | 0.5 | 0.25 | 0.5 | 0.25 |
| 塩化ナトリウム | 0.65 | — | — | — | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | — |
| グリセリン | — | 2 | — | — | 1 | — | — | 0.5 | 1 |
| プロピレングリコール | — | — | 2 | — | — | 1 | — | 0.5 | 1 |
| 塩化カリウム | — | — | — | 0.6 | — | — | 0.3 | — | — |
| ホウ酸 | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| ホウ砂 | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| リン酸二水素ナトリウム一水和物 | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| リン酸水素ナトリウム水和物 | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 無水リン酸一水素ナトリウム | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| リン酸二水素カリウム | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 水酸化ナトリウム | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| トロメタモール | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.5 |
| 塩酸 | 適量 | 適量 | 適量 | 適量 | 適量 | 適量 | 適量 | 適量 | 適量 |
| クエン酸水和物 | 0.1 | — | — | — | — | 0.1 | — | — | — |
| 酢酸ナトリウム水和物 | — | 0.1 | — | — | — | 0.1 | — | — | — |
| エデト酸ナトリウム | — | — | — | 0.1 | — | — | 0.1 | — | — |
| ベンザルコニウム塩化物 | 0.001 | 0.005 | — | 0.001 | 0.005 | 0.01 | 0.001 | 0.005 | — |
| ベンゼトニウム塩化物 | — | — | — | — | — | — | — | — | 0.01 |
| パラオキシ安息香酸メチル | — | — | 0.01 | — | — | — | 0.01 | — | — |
| パラオキシ安息香酸プロピル | — | — | 0.01 | — | — | — | 0.01 | — | — |
| クロロブタノール | — | — | — | 0.2 | — | — | — | 0.2 | — |
| ポリソルベート80 | 0.3 | — | — | 0.3 | 0.3 | — | — | 0.3 | 0.3 |
| ポリオキシエチレンヒマシ油60 | — | 0.3 | — | 0.3 | — | 0.3 | — | 0.3 | 0.3 |
| モノステアリン酸ポリエチレングリコール | — | — | 1.5 | 1.5 | — | — | 1.5 | — | 1.5 |
| 精製水 | 全量100mL | 全量100mL | 全量100mL | 全量100mL | 全量100mL | 全量100mL | 全量100mL | 全量100mL | 全量100mL |
| pH | 5 | 5 | 6 | 6 | 6.5 | 6.5 | 4.5 | 4 | 3.5 |

[0113] ［製造例８２～１６２］

製造例１～８１において、リパスジル１塩酸塩２水和物の代わりに同量の

４－ブロモ－５－｛［（２Ｓ）－２－メチル－１，４－ジアゼパン－１－イル］スルホニル｝イソキノリンを用いたものを、製造例８２～１６２の水性組成物として、常法により製造できる。

[0114] ［製造例１６３～２１６］

製造例１～５４の水性組成物をポリプロピレン製の点眼剤用容器に収容することにより、製造例１６３～２１６の医薬製剤として、常法により製造できる。

[0115] ［製造例２１７～２７０］

製造例１～５４の水性組成物をポリエチレン製の点眼剤用容器に収容することにより、製造例２１７～２７０の医薬製剤として、常法により製造できる。

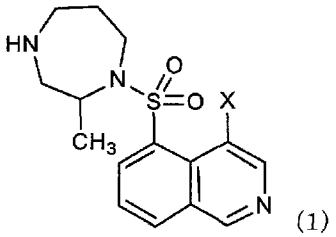
## 産業上の利用可能性

[0116] 本発明によれば、保存安定性に優れた水性組成物や医薬製剤を提供でき、医薬品産業等において好適に利用できる。

# 請求の範囲

[請求項1] 次の一般式（１）

[化1]



(1)

［式中、Ｘはハロゲン原子を示す。］

で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、及びβ遮断薬を含有する、水性組成物。

[請求項2] 前記一般式（１）で表される化合物が、リパスジルである、請求項１記載の水性組成物。

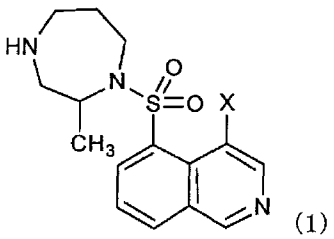
[請求項3] 前記β遮断薬が、カルテオロール、チモロール、ニプラジロール及びそれらの塩並びにそれらの溶媒和物よりなる群から選ばれる１種以上である、請求項１又は２記載の水性組成物。

[請求項4] 請求項１～３のいずれか１項記載の水性組成物が、ポリオレフィン系樹脂製容器に収容されてなる、医薬製剤。

[請求項5] 前記ポリオレフィン系樹脂が、ポリプロピレンである、請求項４記載の医薬製剤。

[請求項6] 次の一般式（１）

[化2]



(1)

［式中、Ｘはハロゲン原子を示す。］

で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有する水性組成物に、β遮断薬を含有せしめる工程を含む、水性組成物の変色の抑制方法。

[請求項7] 前記一般式（１）で表される化合物が、リパスジルである、請求項６記載の方法。

[請求項8] 前記β遮断薬が、カルテオロール、チモロール、ニプラジロール及びそれらの塩並びにそれらの溶媒和物よりなる群から選ばれる１種以上である、請求項６又は７記載の方法。